



<p>(51) 国際特許分類6 A61K 31/135, 9/70</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO97/14411</p> <p>(43) 国際公開日 1997年4月24日(24.04.97)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP96/02422</p> <p>(22) 国際出願日 1996年8月28日(28.08.96)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平7/268465 1995年10月17日(17.10.95) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 日東電工株式会社(NITTO DENKO CORPORATION)[JP/JP] 〒567 大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 Osaka, (JP) 北陸製菓株式会社(HOKURIKU SEIYAKU CO., LTD.)(JP/JP) 〒911 福井県勝山市猪野口37号1-1 Fukui, (JP)</p> <p>(72) 発明者：および (75) 発明者／出願人 (米国についてののみ) 中川武明(NAKAGAWA, Takeaki)[JP/JP] 仲野善久(NAKANO, Yoshihisa)[JP/JP] 大塚三郎(OTSUKA, Saburo)[JP/JP] 〒567 大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東電工株式会社内 Osaka, (JP)</p>		<p>(74) 代理人 弁理士 高島 一(TAKASHIMA, Hajime) 〒541 大阪府大阪市中央区平野町三丁目3番9号(湯木ビル) Osaka, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO特許 (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: PERCUTANEOUS TULOButEROL PREPARATION AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME</p> <p>(54)発明の名称 経皮吸収型ツロブテロール製剤とその製造法</p> <p>(57) Abstract</p> <p>A percutaneous tulobuterol preparation obtained by laminating a pressure-sensitive adhesive layer comprising as the main component a synthetic rubber containing micro-crystalline tulobuterol of 2 to 20 μm in average particle size onto a support; in particular, a percutaneous tulobuterol preparation wherein the micro-crystalline tulobuterol is one obtained by dissolving tulobuterol and a pressure-sensitive adhesive comprising as the main component a synthetic resin in a good solvent followed by recrystallization; and a process for producing the preparation which comprises homogeneously dissolving the adhesive and tulobuterol in a good solvent, applying the resulting adhesive solution onto one face of a peelable film and drying to thereby form an adhesive layer; then laminating the adhesive layer onto a support; and recrystallizing tulobuterol at 10 to 30 °C to thereby give an adhesive layer wherein microcrystals of 2 to 20 μm in average particle size have been homogeneously dispersed. The preparation is excellent in the long-lasting drug effect. The above process makes it possible to efficiently produce the preparation.</p> <p style="text-align: center;">BEST AVAILABLE COPY</p>		

本発明は、平均粒径 $2\sim 20\mu\text{m}$ の微細結晶状のツロブテロールを含有する合成ゴムを主成分とする粘着剤層と支持体とを積層してなる経皮吸収型ツロブテロール製剤、特に微細結晶状のツロブテロールが、ツロブテロールと合成ゴムを主成分とする粘着剤とを良溶媒中に溶解後、再結晶させて得られるものである経皮吸収型ツロブテロール製剤に関する。また本発明は、該粘着剤とツロブテロールとを良溶媒中で均一に溶解した後、この粘着剤溶液を剥離性フィルムの一方面に塗布乾燥して粘着剤層を形成後、粘着剤層を支持体に貼り合わせ、 $10\sim 30^{\circ}\text{C}$ で再結晶させて平均粒径 $2\sim 20\mu\text{m}$ の範囲の微細結晶が均一に分散されてなる粘着剤層を形成する経皮吸収型ツロブテロール製剤の製造法に関する。

本発明の経皮吸収型ツロブテロール製剤はツロブテロールの薬効持続性に優れている。本発明の製造方法においては、上記の製剤が効率よく製造される。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AM	アルメニア	ES	スペイン	LS	レソト	SD	スーダン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
AU	オーストラリア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
AZ	アゼルバイジャン	GB	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロベニア共和国
BB	バルバドス	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロバキア共和国
BE	ベルギー	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MK	マケドニア	TD	チャド
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	ML	マリ共和国	TG	トーゴ
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	MR	モリタニア	TJ	タジキスタン
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	MN	モンゴル	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	IS	アイスランド	MR	モラウイ	TR	トルコ
CF	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	MW	マラウイ	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	JP	日本	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
CH	スイス	KE	ケニア	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CI	コート・ジボアール	KG	キルギスタン	NL	オランダ	US	米国
CM	カメルーン	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン共和国
CN	中国	KR	大韓民国	NZ	ニュージーランド	VN	ヴェトナム
CZ	チェコ共和国	KZ	カザフスタン	PL	ポーランド	YU	ユーゴスラビア
DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	LK	スリランカ	RO	ルーマニア		

## 明 細 書

### 経皮吸収型ツロブテロール製剤とその製造法

#### 技術分野

本発明は、皮膚面に貼付してツロブテロールを皮膚から生体内へ持続的、連続的に投与するための経皮吸収型ツロブテロール製剤とその製造法に関し、詳しくは、皮膚面に貼付した場合に、ツロブテロールの有効血中濃度が長時間にわたって持続する経皮吸収型ツロブテロール製剤とその効率的な製造法に関する。

#### 背景技術

ツロブテロールは交感神経の $\beta_2$ 受容体に選択的に作用し、気管支平滑筋を弛緩させることから、気道狭窄を起こした患者の呼吸困難の軽減を目的として、慢性気管支炎、気管支喘息などの治療に広く使用されている。ツロブテロールを生体内に投与する方法としては、一般には錠剤、ドライシロップなどの経口投与およびエアゾールなどの吸入投与があるが、小児などに対する投与の困難性、急激な薬物の血中濃度の上昇に伴う心悸亢進・振戦等の副作用の発現、および薬効の持続性の欠如などの問題がある。

そこで、本願出願人は、これらの問題を解決するために、ツロブテロールの貼付剤を既に提案している（特開平4-99720号公報など参照）。貼付剤においては、薬物が経皮的に投与されるので、小児などに対しても投与が容易であり、速やかに皮膚から吸収される。また、薬効持続性の付与および副作用発現の軽減を図ることができる。

ツロブテロールの貼付剤は、上記の利点を有するが、さらなる薬効の持続性が期待される。

#### 発明の開示

本発明の課題は、ツロブテロールの薬効持続性により優れた経皮吸収型ツロブテロール製剤およびその効率的な製造法を提供することである。

ツロブテロールを持続的に経皮吸収させるためには、粘着剤中にツロブテロールの全てが完全に溶解するのではなく、結晶状態で含有されているものをも含む

ことがよい。しかしながらツロブテロールの結晶粒径と薬効持続性との関係については、いまだ十分に検討されていないのが実情である。

本発明者らは、この点に着目して鋭意検討を重ねた結果、ツロブテロールの再結晶粒子の粒径と薬効持続性との間に最適な範囲が存在することを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は下記の通りである。

①平均粒径  $2 \sim 20 \mu\text{m}$  の微細結晶状のツロブテロールを含有する合成ゴムを主成分とする粘着剤層と支持体とを積層してなる経皮吸収型ツロブテロール製剤。

②平均粒径  $2 \sim 20 \mu\text{m}$  の微細結晶状のツロブテロールが、ツロブテロールと合成ゴムを主成分とする粘着剤とを良溶媒中に溶解後、再結晶させて得られるものである前記①記載の経皮吸収型ツロブテロール製剤。

③再結晶させる際の温度が  $10 \sim 30^\circ\text{C}$  である上記②記載の経皮吸収型ツロブテロール製剤。

④微細結晶状のツロブテロールの平均粒径が  $5 \sim 20 \mu\text{m}$  である上記①～③のいずれかに記載の経皮吸収型ツロブテロール製剤。

⑤合成ゴムを主成分とする粘着剤とツロブテロールとを良溶媒中で均一に溶解した後、この粘着剤溶液を剥離性フィルムの一方面に塗布乾燥して粘着剤層を形成後、粘着剤層を支持体に貼り合わせ、 $10 \sim 30^\circ\text{C}$  で再結晶させて平均粒径  $2 \sim 20 \mu\text{m}$  の範囲のツロブテロール微細結晶が均一に分散されてなる粘着剤層を形成する経皮吸収型ツロブテロール製剤の製造法。

⑥ツロブテロール微細結晶の平均粒径が  $5 \sim 20 \mu\text{m}$  の範囲である上記⑤記載の経皮吸収型ツロブテロール製剤の製造法。

#### 図面の簡単な説明

図1は実験例1の結果を示すグラフである。

図2は実験例2の結果を示すグラフである。

#### 発明の詳細な説明

本発明において粘着剤層は、合成ゴムを主成分とする粘着剤とツロブテロール

とを主成分として構成されるが、粘着力の調整などの目的で低分子量のポリマーや熱可塑性樹脂などが含有されていてもよい。

本発明に用いられる合成ゴムとしては、ポリイソブチレン、ポリイソプレン、スチレンーブタジエンブロックコポリマー、スチレンーブタジエンースチレンブロックコポリマー（SBS）、スチレンーイソプレンースチレンブロックコポリマー（SIS）やこれらの混合物が挙げられる。

粘着力調整の目的で添加される低分子量のポリマーとしては、ポリブテンやアクリル系粘着剤、エチレン／酢酸ビニル共重合体（EVA）などが挙げられる。粘着剤中に合成ゴムを主成分とする粘着剤とともに熱可塑性樹脂を含有させることによって、粘着剤中でツロブテロールが拡散移動する際に適度な拡散障害として作用し、持続的にかつ効率的にツロブテロールが皮膚面へ放出され、生体内へ長時間にわたって経皮吸収され、薬効の持続化が達成できるものである。したがって、有効血中濃度の維持、すなわち薬効の持続性により優れるようになり、投与回数（単位時間当たりの貼付回数）を減少できるので、皮膚刺激性が低減されるものである。このような熱可塑性樹脂としては、例えば常温にて結晶状態であり、軟化点が50～250℃、好ましくは50～150℃のものが使用され、具体的にはロジンまたはその誘導体、テルペン樹脂、テルペン・フェノール樹脂などの天然樹脂系や石油樹脂、アルキル・フェノール樹脂、キシレン樹脂などの合成樹脂系が挙げられる。これらの樹脂は、一種または二種以上を合成ゴム成分に対して50重量%以下、好ましくは5～40重量%の範囲で配合する。

本発明においては、従来の貼付剤のように、薬物の溶解用または放出用の担体（キャリアー）としての鉱油を粘着剤層に含有させることは好ましくない。その理由は、薬物と鉱油もしくは鉱油中の不純物成分との相互作用により製剤中の薬物の経時的な安定性の低下が懸念され、また、液状物質である鉱油を薬物用の担体として使用すると、粘着剤中からの薬物の放出が極めて速くなる恐れがあり、急激な血中濃度の上昇に伴う副作用が発現したり、貼付剤の利点である薬効の持続性が欠如するという問題を生じることがあるからである。

粘着剤層の厚さは、皮膚面への長時間の貼着に耐えられるように、 $20 \sim 100 \mu\text{m}$ 、好ましくは $20 \sim 50 \mu\text{m}$ とするのが望ましい。

本発明において上記粘着剤層中に含有されるツロブテロールは、薬理効果を発揮するための薬物であり、粘着剤層中に溶解したものと、結晶として存在するものがある。粘着剤層中に溶解しているツロブテロールの濃度は、経皮吸収速度に直接的に影響を与え、皮膚へ吸収されることにより減少する。使用する粘着剤に対する飽和溶解度を越える過剰なツロブテロールは、結晶として粘着剤中に分散されるので、粘着剤中に含有させ得るツロブテロールの量は、使用する粘着剤により適宜決定される。一方、結晶状態のツロブテロールは、貼付中に溶解することによって、皮膚に吸収されて減少した溶解しているツロブテロールを粘着剤中に供給し、補う機能を持つ。その結果、長時間にわたりツロブテロールの高い経皮吸収性が保持され、有効血中濃度が長時間維持される。

しかして、本発明においては特定平均粒径の微細結晶状のツロブテロールを使用しているので、より優れた薬効の持続性が得られる。

本発明においては、ツロブテロールの結晶として、平均粒径 $2 \sim 20 \mu\text{m}$ 、好ましくは $5 \sim 20 \mu\text{m}$ の微細結晶のものを含有する。

粒径 $2 \mu\text{m}$ 未満のものは、製剤中に同量含有させた粒径の大きいものよりも総表面積が大きいので、粘着剤層への薬物溶解速度が上がり初期放出上昇、それに伴う急激な血中濃度上昇による副作用の懸念があり、十分に薬効が持続しない。

粒径 $20 \mu\text{m}$ を越える場合は、一般的には $2 \mu\text{m}$ 未満の逆になると考えられる。しかしこの場合、粒径が大きくなることにより粘着剤層の皮膚に接する側の表面に多数の結晶が露出し、結果として露出した薬物粒子が粘着剤中を拡散せずに貼付部位に存在する水分に溶解されて直接皮膚表面に放出されることにより初期放出上昇、それに伴う急激な血中濃度上昇による副作用の懸念があり、また十分な薬効の持続が期待できない。

本発明において、微細結晶の形状は粘着剤の種類、ツロブテロールの配合量などによって多様であり、粒状、球状、立方体状、板状、片状、柱状、棒状、針状、

繊維状などとして存在する。当該結晶は凝集したものではなく、均一に分散した結晶であることが好ましい。

本発明において、微細結晶の粒子径測定は顕微鏡によるフェレー（Ferret）径が使用される。フェレー径は、既知の手法であり、例えば粉体工学便覧、第1～2頁、粉体工学会編、昭和61年日刊工業新聞社発行に記載されている。

本発明において、ツロブテロールの微細結晶は、合成ゴムを主成分とする粘着剤とツロブテロールを良溶媒中に溶解後、再結晶させて調製されたものである。

より具体的には次の通りである。即ち、上記粘着剤とツロブテロールとを良溶媒である一種または二種以上の液体に均一に溶解して、粘着剤液を得、これを製膜化する。これにより、上記粘着剤に対する飽和溶解度以上の含有薬物が上記粘着剤中に結晶として析出する。かくして生成した再結晶による微細結晶は再溶解可能なほぼ均一な大きさの微細結晶である。

良溶媒としては、ヘキサン、トルエン、シクロヘキサン、ヘプタンなどの非極性溶媒が好ましい。

再結晶時の温度は、通常10～30℃、好ましくは20～30℃である。再結晶温度が10℃未満の場合には、結晶粒子が2μm未満となり、また30℃を越える場合には、結晶粒子が20μmを越えることになる。

本発明にて粘着剤層が積層される支持体としては、その一方面にツロブテロールを含有する粘着剤層を形成、支持できるもので皮膚追従性を有するものであれば特に限定されないが、通常は実質的にツロブテロールに対して非移行性のものが用いられ、特に皮膚面に貼着した際に、著しい違和感を生じない程度に皮膚面の湾曲や動きに追従できる柔軟性を有するものが好ましい。具体的には、ポリエチレン系、ポリプロピレン系、ポリエステル系、ポリ酢酸ビニル系、エチレン／酢酸ビニル共重合体、ポリ塩化ビニル系、ポリウレタン系などのプラスチックフィルム、アルミニウム箔、スズ箔などの金属箔、不織布、布、紙などからなる単層フィルム、またはこれらの積層フィルムなどを用いることができる。このような支持体の厚さは、通常5～500μm、好ましくは5～200μmの範囲であ

る。また、これらの支持体は、粘着剤層との密着性、投錨性を向上させるために、粘着剤層が積層される面にコロナ放電処理、プラズマ処理、酸化処理などを施すことが好ましい。

本発明の製剤は、例えば次のようにして得られる。即ち、合成ゴムを主成分とする粘着剤とツロブテロールとを良溶媒中で均一に溶解した後、この粘着剤溶液を剥離性フィルムの一方向に塗布乾燥して粘着剤層を形成後、粘着剤層と支持体とを貼り合わせ、 $10 \sim 30^{\circ}\text{C}$ で再結晶させて平均粒径 $2 \sim 20 \mu\text{m}$ の範囲のツロブテロール微細結晶が均一に分散されてなる粘着剤層を形成することによって本発明の製剤は製造される。

剥離性フィルムとしては、紙やプラスチックフィルムなどが挙げられる。剥離性フィルムは、シリコン樹脂やフッ素樹脂などの塗布によって剥離処理を施しておくことが好ましい。

本発明の経皮吸収型ツロブテロール製剤は、皮膚に貼付することによって投与される。投与は通常 $0.5 \sim 2 \text{ mg/枚}$ の製剤を1日1回貼付することによって行われる。

### 実施例

下記の実施例比較例において「部」とあるは、「重量部」を意味する。

#### 実施例 1

高分子量ポリイソブチレン（粘度平均分子量 990000、VISTANEX MML-80、エクソン化学社製）28.5部、低分子量ポリイソブチレン（粘度平均分子量 60000、HIMOL 6H、日本石油化学社製）43部、ポリブテン（粘度平均分子量 1260、HV-300、日本石油化学社製）8.5部、および脂環族系石油樹脂（軟化点 $100^{\circ}\text{C}$ 、アルコンP-100、荒川化学社製）20部をヘキサンに溶解して、ポリイソブチレン系粘着剤溶液（固形分濃度25%）を調製した。この溶液に粘着剤層中（膏体層中）のツロブテロール含有率が10%になるようにツロブテロールを添加、混合して十分に攪拌した後、剥離性フィルム（即ち、離型ライナー）上に乾燥後の厚さが $20 \mu\text{m}$ となるように塗布乾燥させ、粘着剤層を形成した。次に支



持体としてのポリエステルフィルム（厚さ  $6\text{ }\mu\text{m}$ ）とポリエステル不織布（ $20\text{ g}\cdot\text{m}^{-2}$ ）の積層フィルムのポリエステルフィルム側に粘着剤層を貼り合わせた後、 $25^{\circ}\text{C}$ で7日間熟成（エージング）することにより、本発明の経皮吸収型製剤を得た。得られた経皮吸収型製剤において、粘着剤層中には平均粒径約 $10\text{ }\mu\text{m}$ のツロブテロール結晶が均一に分散し、存在していた。

#### 比較例 1

実施例 1 において、熟成を  $5^{\circ}\text{C}$ で7日とすること以外は実施例 1 と同様に処理して経皮吸収型製剤を得た。得られた経皮吸収型製剤において、粘着剤層中には平均粒径約  $1\text{ }\mu\text{m}$ のツロブテロール結晶が均一に分散し、存在していた。

#### 比較例 2

実施例 1 において、熟成を  $40^{\circ}\text{C}$ で7日とすること以外は実施例 1 と同様に処理して経皮吸収型製剤を得た。得られた経皮吸収型製剤において、粘着剤層中には平均粒径約  $30\text{ }\mu\text{m}$ のツロブテロール結晶が均一に分散し、存在していた。

#### 実施例 2

スチレン-イソブレン-スチレンブロックコポリマー（カリフレックス TR 1107、シェル化学社製）33.3部、ポリブテン（HV-300）25部および脂環族系石油樹脂（軟化点  $100^{\circ}\text{C}$ 、アルコン P-100）41.7部をトルエンに溶解して、固形分濃度 25%の溶液を調製した。この溶液に粘着剤層中（膏体層中）のツロブテロール含有率が 10%になるようにツロブテロールを添加、混合して十分に攪拌した後、剥離性フィルム（即ち、離型ライナー）上に乾燥後の厚さが  $20\text{ }\mu\text{m}$ となるように塗布乾燥させ、粘着剤層を形成した。次に支持体としてのポリエステルフィルム（厚さ  $6\text{ }\mu\text{m}$ ）とポリエステル不織布（ $20\text{ g}\cdot\text{m}^{-2}$ ）の積層フィルムのポリエステルフィルム側に粘着剤層を貼り合わせた後、 $10^{\circ}\text{C}$ で7日間熟成することにより、本発明の経皮吸収型製剤を得た。得られた経皮吸収型製剤において、粘着剤層中には平均粒径約  $5\text{ }\mu\text{m}$ のツロブテロール結晶が均一に分散し、存在していた。

#### 実施例 3

スチレン-ブタジエンブロックコポリマー（ソルブレン 411、旭化成社製）50部および脂環族系石油樹脂（軟化点 105℃、エスコレッツ 5300、エクソン化学社製）50部をトルエンに溶解して、固形分濃度 25%の溶液を調製した。この溶液に粘着剤層中（膏体層中）のツロブテロール含有率が 20%になるようにツロブテロールを添加、混合して十分に攪拌した後、剥離性フィルム（即ち、離型ライナー）上に乾燥後の厚さが 40  $\mu\text{m}$  となるように塗布乾燥させ、粘着剤層を形成した。次に支持体としてのポリエステルフィルム（厚さ 12  $\mu\text{m}$ ）に粘着剤層を貼り合わせた後、30℃で7日間熟成することにより、本発明の経皮吸収型製剤を得た。得られた経皮吸収型製剤において、粘着剤層中には平均粒径約 15  $\mu\text{m}$  のツロブテロール結晶が均一に分散し、存在していた。

#### 実施例 4

イソプレングム（クラブレン IR-10、クラレ社製）60部および水添ロジン誘導体樹脂（軟化点 97℃、ペンタリン H、理化ハーキュレス社製）40部をトルエンに溶解して、固形分濃度 25%の溶液を調製した。この溶液に粘着剤層中（膏体層中）のツロブテロール含有率が 10%になるようにツロブテロールを添加、混合して十分に攪拌した後、剥離性フィルム（即ち、離型ライナー）上に乾燥後の厚さが 20  $\mu\text{m}$  となるように塗布乾燥させ、粘着剤層を形成した。次に支持体としてのポリエステルフィルム（厚さ 12  $\mu\text{m}$ ）に粘着剤層を貼り合わせた後、25℃で7日間熟成することにより、本発明の経皮吸収型製剤を得た。得られた経皮吸収型製剤において、粘着剤層中には平均粒径約 10  $\mu\text{m}$  のツロブテロール結晶が均一に分散し、存在していた。なお、7日間の熟成によってツロブテロール結晶の析出量が一定化し、該製剤よりのツロブテロール放出性がほぼ安定化する。

#### 実施例 5

実施例 1 において、熟成を 30℃で7日とすること以外は実施例 1 と同様に処理して経皮吸収型製剤を得た。得られた経皮吸収型製剤において、粘着剤層中には平均粒径約 20  $\mu\text{m}$  のツロブテロール結晶が均一に分散し、存在していた。

## 実験例 1

## (試験方法)

実施例及び比較例で得られた経皮吸収型製剤を用い日本薬局方の一般試験法における溶出試験法第2法にて製剤中からの薬剤放出性について検討を行った。操作条件は以下の通りである。

溶出試験器 : (富山産業株式会社 NTR-VS6)

サンプルサイズ : 10 cm<sup>2</sup>

蒸留水 : 32°C、500 ml

パドル回転数 : 50 r. p. m.

吸光度測定 : 211 nm (島津製作所 UV-160A)

## (試験結果)

試験結果を、図1に示す。ツロブテロールの粒径が2 µm未満の製剤(比較例1)及び20 µmを越える製剤(比較例2)は、初期から高い放出性を示し、実際に貼付した時に急激な血中濃度上昇による副作用発現が懸念された。

## 実験例 2

## (試験方法)

実施例1及び比較例1で得られた経皮吸収型製剤を除毛したウサギ背部に適用し、適用後におけるツロブテロールの血中濃度の経時的变化について検討を行った。試験方法の詳細は以下の通りである。

サンプルサイズ : 50 cm<sup>2</sup>

貼付部位 : 除毛したウサギ背部

貼付時間 : 24時間

血中濃度測定法 : ガスクロマトグラフ法 (機種名、HP-5890)

## (試験結果)

試験結果を図2に示す。

実験例1において初期から高い放出性を示した製剤(比較例1)は、ウサギ血中濃度においても初期に急激な血中濃度の上昇が見られたのに対し、本発明の製

剤（実施例 1）は、持続性のある良好な血中濃度推移を示した。

#### 発明の効果

本発明の製剤においては、貼着剤層中の溶解ツロブテロールが経皮吸収されて減少して行くにつれて、再結晶による微細結晶状のツロブテロールが順次貼着剤層に再溶解して経皮吸収されて行くので、ツロブテロールの薬効の持続性に優れる。従って、製剤の貼付回数が減少し、また皮膚刺激が低減する。

本発明の製造法においては、上記の製剤が効率よく製造される。

## 請求の範囲

1. 平均粒径  $2 \sim 20 \mu\text{m}$  の微細結晶状のツロブテロールを含有する合成ゴムを主成分とする粘着剤層と支持体とを積層してなる経皮吸収型ツロブテロール製剤。
2. 平均粒径  $2 \sim 20 \mu\text{m}$  の微細結晶状のツロブテロールが、ツロブテロールと合成ゴムを主成分とする粘着剤とを良溶媒中に溶解後、再結晶させて得られるものである請求の範囲第1項記載の経皮吸収型ツロブテロール製剤。
3. 再結晶させる際の温度が  $10 \sim 30^\circ\text{C}$  である請求の範囲第2項記載の経皮吸収型ツロブテロール製剤。
4. 微細結晶状のツロブテロールの平均粒径が  $5 \sim 20 \mu\text{m}$  である請求の範囲第1～3項のいずれかに記載の経皮吸収型ツロブテロール製剤。
5. 合成ゴムを主成分とする粘着剤とツロブテロールとを良溶媒中で均一に溶解した後、この粘着剤溶液を剝離性フィルムの一方面に塗布乾燥して粘着剤層を形成後、粘着剤層を支持体に貼り合わせ、 $10 \sim 30^\circ\text{C}$  で再結晶させて平均粒径  $2 \sim 20 \mu\text{m}$  の範囲のツロブテロール微細結晶が均一に分散されてなる粘着剤層を形成する経皮吸収型ツロブテロール製剤の製造法。
6. ツロブテロール微細結晶の平均粒径が  $5 \sim 20 \mu\text{m}$  の範囲である請求の範囲第5項記載の経皮吸収型ツロブテロール製剤の製造法。

図 1

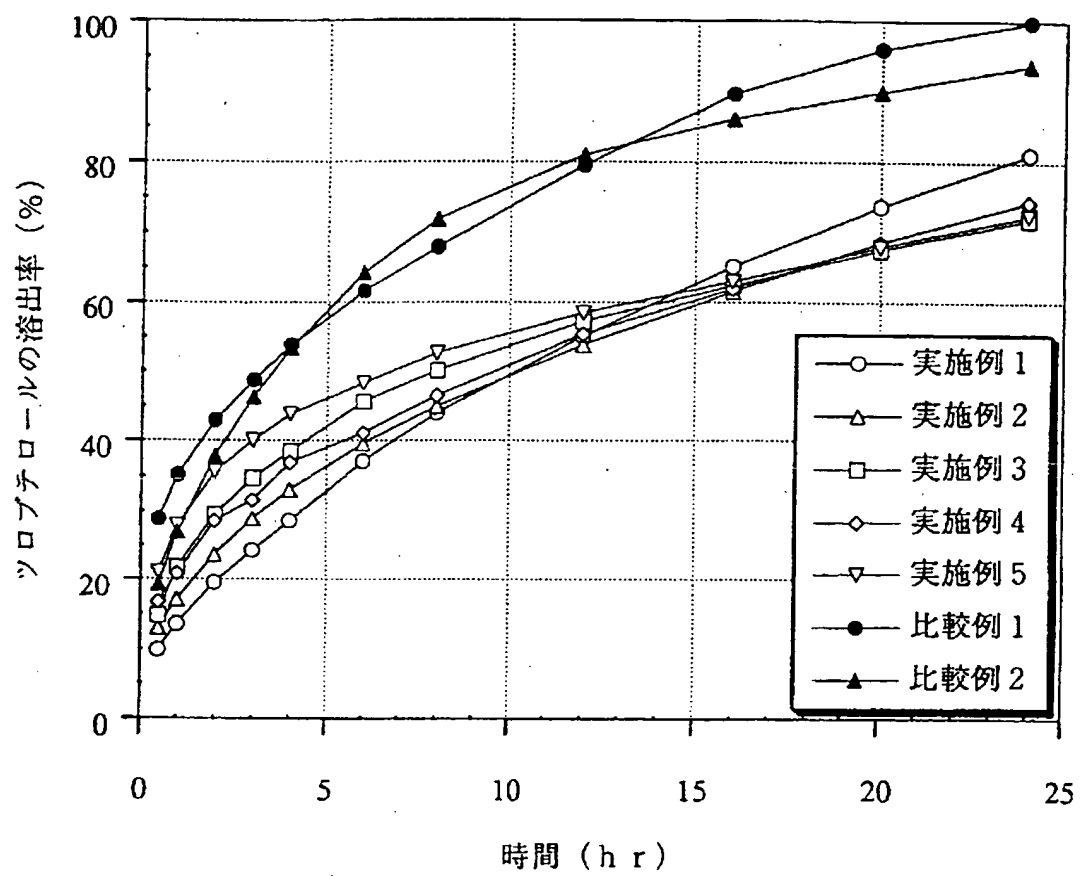
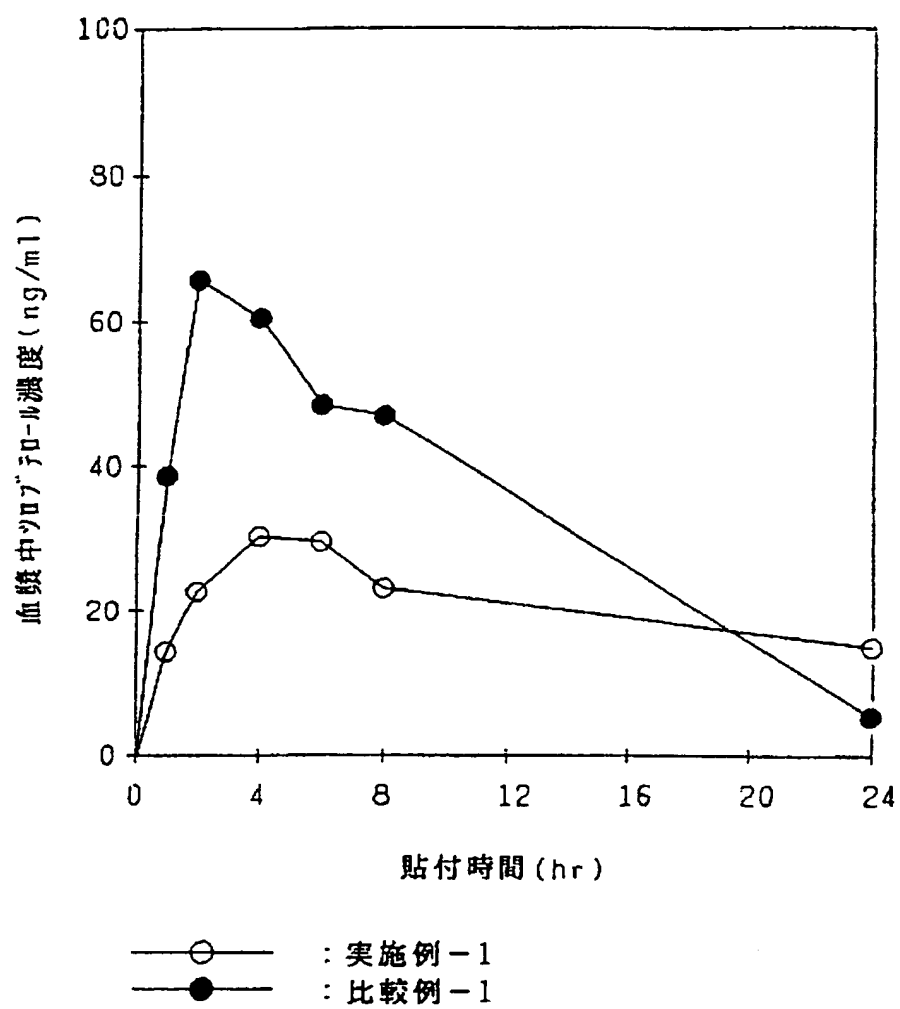


図 2



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/02422

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. C1<sup>6</sup> A61K31/135, A61K9/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. C1<sup>6</sup> A61K31/135, A61K9/70

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	JP, 7-285854, A (Nitto Denko Corp.), October 31, 1995 (31. 10. 95) & CA, 2146723, A & EP, 677290, A	1 - 6
Y	JP, 5-194202, A (LTS Lohmann Therapie Systeme GmbH. & Co. KG.), August 3, 1993 (03. 08. 93) & EP, 439180, A & US, 5254348, A	1 - 6
Y	JP, 69-185713, A (Nitto Denko Corp.), September 21, 1985 (21. 09. 85) & EP, 156080, A & US, 4719226, A	1 - 6
A	JP, 5-238953, A (Zanbon Group S.p.A.), September 17, 1993 (17. 09. 93) & EP, 523537, A & US, 5312627, A	1 - 6
A	JP, 63-10716, A (Teijin Ltd.), January 18, 1988 (18. 01. 88) (Family: none)	1 - 6

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

November 19, 1996 (19. 11. 96)

Date of mailing of the international search report

November 26, 1996 (26. 11. 96)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> A 61 K 31/135, A 61 K 9/70

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> A 61 K 31/135, A 61 K 9/70

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, X	J P, 7-285854, A (日東電工株式会社) 31. 10月, 1995 (31. 10. 95) & CA, 2146723, A & EP, 677290, A	1-6
Y	J P, 5-194202, A (エル テー エス ローマン テラピー・システム ゲー. エム. ベー. ハー ウント コンパニー カー. ゲー) 3. 8月, 1993 (03. 08. 93) & EP, 439180, A & US, 5254348, A	1-6
Y	J P, 60-185713, A (日東電工株式会社) 21. 9月, 1985 (21. 09. 85) & EP, 156080, A & US, 4719226, A	1-6

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

19. 11. 96

国際調査報告の発送日

26.11.96

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

瀬下 浩一

4C

9455

電話番号 03-3581-1101 内線 3453

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 5-238953, A (ザンボン グループ エス ピー エー) 17. 9月 1993 (17. 09. 93) & EP, 523537, A & US, 531 2627, A	1-6
A	JP, 63-10716, A (帝人株式会社) 18. 1月. 1988 (18. 01. 88) (ファミリーなし)	1-6

\* NOTICES \*

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.

3. In the drawings, any words are not translated.

---

CLAIMS

---

[Claim(s)]

1. Percutaneous absorption mold tulobuterol pharmaceutical preparation which comes to carry out laminating of binder layer which uses synthetic rubber containing tulobuterol of shape of fine crystal of 2-20 micrometers of mean diameters as principal component, and base material.
2. Percutaneous absorption mold tulobuterol pharmaceutical preparation given in the 1st term of claim which is what is made to recrystallize and is obtained after tulobuterol of shape of fine crystal of 2-20 micrometers of mean diameters dissolving binder which uses tulobuterol and synthetic rubber as principal component into good solvent.
3. Percutaneous absorption mold tulobuterol pharmaceutical preparation given in the 2nd term of claim given temperature at the time of making it recrystallize is 10-30 degrees C.
4. Percutaneous absorption mold tulobuterol pharmaceutical preparation given in either of the 1-3rd terms of claim whose mean particle diameter of fine crystal-like tulobuterol is 5-20 micrometers.
5. Manufacturing method of percutaneous absorption mold tulobuterol pharmaceutical preparation which forms binder layer of detachability film in which carry out spreading desiccation on the other hand in field, make base material recrystallize binder layer after forming binder layer at lamination and 10-30 degrees C, and homogeneity comes to distribute tulobuterol fine crystal of range of 2-20 micrometers of mean diameters for this binder solution after dissolving binder and tulobuterol which use synthetic rubber as principal component in homogeneity in good solvent.
6. Manufacturing method of percutaneous absorption mold tulobuterol pharmaceutical preparation given in the 5th term of claim which is range whose mean diameter of tulobuterol fine crystal is 5-20 micrometers.

---

[Translation done.]

\* NOTICES \*

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.

3. In the drawings, any words are not translated.

---

DETAILED DESCRIPTION

---

[Detailed Description of the Invention]

Percutaneous absorption mold tulobuterol pharmaceutical preparation and its manufacturing method  
Technical field When this invention is stuck on a hide skin surface in detail about the percutaneous absorption mold tulobuterol pharmaceutical preparation and the manufacturing method for sticking on a hide skin surface and prescribing tulobuterol for the patient continuously and continuously from the skin to the living body, it relates to the percutaneous absorption mold tulobuterol pharmaceutical preparation which the effective blood drug concentration of tulobuterol maintains over long duration, and its efficient manufacturing method.

Background technique Since tulobuterol acts on beta2 acceptor of the sympathetic nerve alternatively and loosens a bronchial tube smooth muscle, it is widely used for the therapy of the chronic bronchitis, bronchial asthma, etc. for the purpose of mitigation of the dyspnea of the patient who started a respiratory stenosis. As an approach of prescribing tulobuterol for the patient in the living body, although there is, generally inhalation administration of internal use of a tablet, dry syrup, etc., aerosol, etc., there are problems, such as a manifestation of side effects, such as trepidatio cordis, a tremor, etc. accompanying the difficulty of the administration to a child etc. and the rapid rise of the blood drug concentration of a drug, and lack of the durability of drug effect.

Then, the applicant for this patent has already proposed the patches of tulobuterol, in order to solve these problems (reference, such as JP,4-99720,A). In patches, since a drug is endermically prescribed for the patient, also to a child etc., administration is easy and is promptly absorbed from the skin. Moreover, grant of drug effect durability and mitigation of a side-effect manifestation can be aimed at.

Although the patches of tulobuterol have the above-mentioned advantage, the durability of the further drug effect is expected.

Indication of invention The technical problem of this invention is offering the percutaneous absorption mold tulobuterol pharmaceutical preparation which was excellent with the drug effect durability of tulobuterol, and its efficient manufacturing method.

In order to carry out percutaneous absorption of the tulobuterol continuously, it is good to include what not all the tulobuterol dissolves completely into a binder, but is contained by the crystallized state. However, the actual condition is that the relation between the diameter of crystal grain of tulobuterol and drug effect durability is not yet considered fully.

this invention persons came to complete a header and this invention for the range optimal between the particle size of the recrystallization particle of tulobuterol and drug effect durability existing, as a result of repeating examination wholeheartedly paying attention to this point.

That is, this invention is as follows.

\*\* Percutaneous absorption mold tulobuterol pharmaceutical preparation which comes to carry out the laminating of the binder layer which uses the synthetic rubber containing the tulobuterol of the shape of a fine crystal of 2-20 micrometers of mean diameters as a principal component, and the base material.

\*\* Percutaneous absorption mold tulobuterol pharmaceutical preparation given [ aforementioned ] in  
\*\* which is what is made to recrystallize and is obtained after the tulobuterol of the shape of a fine crystal of 2-20 micrometers of mean diameters dissolving the binder which uses tulobuterol and

- synthetic rubber as a principal component into a good solvent.
- \*\* Percutaneous absorption mold tulobuterol pharmaceutical preparation given [ above-mentioned ]
- in \*\* the given temperature at the time of making it recrystallize is 10–30 degrees C.
- \*\* Percutaneous absorption mold tulobuterol pharmaceutical preparation given in either the above-mentioned \*\* whose mean diameter of fine crystal-like tulobuterol is 5–20 micrometers – \*\*.
- \*\* The manufacturing method of the percutaneous absorption mold tulobuterol pharmaceutical preparation which forms the binder layer of a detachability film in which carry out spreading desiccation on the other hand in a field, make a base material recrystallize the binder layer after forming a binder layer at lamination and 10–30 degrees C, and homogeneity comes to distribute the tulobuterol fine crystal of the range of 2–20 micrometers of mean diameters for this binder solution after dissolving the binder and tulobuterol which use synthetic rubber as a principal component in homogeneity in a good solvent.
- \*\* The manufacturing method of the percutaneous absorption mold tulobuterol pharmaceutical preparation given [ above-mentioned ] in \*\* which is the range whose mean diameter of a tulobuterol fine crystal is 5–20 micrometers.

Easy explanation of a drawing Drawing 1 is a graph which shows the result of the example 1 of an experiment.

Drawing 2 is a graph which shows the result of the example 2 of an experiment.

Detailed description Although a binder layer is constituted in this invention considering the binder and tulobuterol which use synthetic rubber as a principal component as a principal component, a polymer, thermoplastics, etc. of low molecular weight may contain for the purpose, such as adjustment of adhesion.

As synthetic rubber used for this invention, a polyisobutylene, polyisoprene, a styrene-butadiene block copolymer, a styrene-butadiene-styrene block copolymer (SBS), styrene-isoprene-styrene block copolymers (SIS), and such mixture are mentioned.

As a polymer of the low molecular weight added for the purpose of adhesion adjustment, polybutene, an acrylic binder, ethylene / vinyl acetate copolymer (EVA), etc. is mentioned.

By making thermoplastics contain in a binder with the binder which uses synthetic rubber as a principal component, in case tulobuterol carries out spreading diffusion in a binder, it acts as a moderate diffusion disturbance, and continuously and efficiently, tulobuterol is emitted to a hide skin surface, percutaneous absorption is carried out over long duration to the living body, and continuation-ization of drug effect can be attained. Therefore, since it comes to excel by maintenance of effective blood drug concentration, i.e., the durability of drug effect, and the count of administration (count of pasting per unit time amount) can be decreased, skin irritation is reduced. As such thermoplastics, for example in ordinary temperature, it is a crystallized state, and 50–250 degrees C of 50–150-degree C things are preferably used for softening temperature, and synthetic-resin systems, such as natural resin systems, such as rosin or its derivative, terpene resin, and terpene phenol resin, petroleum resin, alkyl phenol resin, and xylene resin, are specifically mentioned. These resin blends a kind or two sorts or more in 5 – 40% of the weight of the range preferably 50 or less % of the weight to a synthetic-rubber component.

In this invention, it is not desirable like the conventional patches to make a binder layer contain the mineral oil as the object for the dissolution of a drug or support for emission (carrier). The reason be that it may produce the problem there be a possibility that emission of the drug out of a binder may become very quick , and the side effect accompanying the rapid rise of blood drug concentration be discovered , or lack the durability of the drug effect which be the advantage of patches when we be anxious about the fall of the stability of the drug in pharmaceutical preparation with time with an interaction with the impurity component in a drug , mineral oil , or mineral oil and the mineral oil which be the liquefied matter be use as support for drugs .

As for the thickness of a binder layer, it is desirable to be preferably referred to as 20–50 micrometers 20–100 micrometers so that it can be equal to attachment of the long duration to a hide skin surface.

The tulobuterol contained in the above-mentioned binder layer in this invention is a drug for demonstrating the pharmacology effectiveness, and has what was dissolved into the binder layer, and the thing which exists as a crystal. The concentration of the tulobuterol which is dissolving into a

- binder layer affects a percutaneous absorption rate directly, and decreases by being absorbed to the skin. Since the superfluous tulobuterol exceeding the saturation solubility to the binder to be used is distributed in a binder as a crystal, the amount of the tulobuterol which may be made to contain in a binder is suitably determined by the binder to be used. On the other hand, by dissolving during pasting, the tulobuterol of a crystallized state supplies into a binder the tulobuterol which was absorbed by the skin and decreased and which is dissolving, and has the function to compensate. Consequently, the high percutaneous absorption of tulobuterol is held over long duration, and long duration maintenance of the effective blood drug concentration is carried out.

Since a deer is carried out and the tulobuterol of the shape of a fine crystal of a specific mean diameter is used in this invention, the durability of the more excellent drug effect is obtained.

In this invention, the thing of a 5–20–micrometer fine crystal is preferably contained the mean particle diameter of 2–20 micrometers as a crystal of tulobuterol.

Since the total surface area is larger than the thing which has a large particle size and which carried out tales–doses content into pharmaceutical preparation, the drug dissolution rate to a binder layer increases, a thing with a particle size of less than 2 micrometers has concern of the side effect by an initial emission rise and the rapid blood–drug–concentration rise accompanying it, and drug effect does not fully maintain it.

When exceeding the particle size of 20 micrometers, it is thought that it generally becomes less than 2–micrometer reverse. however , there be concern of the side effect by an initial emission rise and the rapid blood drug concentration rise accompanying it , and continuation of sufficient drug effect expect by be dissolve in the moisture which exist in a pasting part , without diffuse the inside of a binder , and be emit the drug particle which much crystals exposed to the front face of the side which touch the skin of a binder layer when particle size become large in this case , and exposed as a result to a direct skin front face .

In this invention, with the class of binder, the loadings of tulobuterol, etc., the configuration of a fine crystal is various and exists as the shape of the shape of a grain, a globular shape, and a cube, tabular, and a piece, a column, a cylinder, a needle, fibrous, etc. The crystal concerned is not what was condensed and it is desirable that it is the crystal distributed to homogeneity.

In this invention, the diameter of FERE (Feret) according [ particle diameter measurement of a fine crystal ] to a microscope is used. The diameter of FERE is known technique, for example, is indicated by a fine–particles engineering handbook, the 1–2nd page, the edited by Society of Powder Technology, Japan, and the Showa 61 Nikkan Kogyo Shimbun issue.

In this invention, after dissolving the binder and tulobuterol which use synthetic rubber as a principal component into a good solvent, the fine crystal of tulobuterol is made to recrystallize and is prepared.

It is more specifically as follows. That is, the above–mentioned binder and tulobuterol are dissolved in a kind or two sorts or more of liquids which are good solvents at homogeneity, binder liquid is obtained, and this is film–production–ized. Thereby, the content drug more than the saturation solubility to the above–mentioned binder deposits as a crystal in the above–mentioned binder. The fine crystal by the recrystallization generated in this way is a fine crystal of the almost uniform magnitude which can be remelted.

As a good solvent, nonpolar solvents, such as a hexane, toluene, a cyclohexane, and a heptane, are desirable.

10–30 degrees C of temperature at the time of recrystallization are usually 20–30 degrees C preferably. When a crystal grain child is set to less than 2 micrometers when recrystallizing temperature is less than 10 degrees C, and exceeding 30 degrees C, a crystal grain child will exceed 20 micrometers.

As a base material with which the laminating of the binder layer is carried out in this invention On the other hand, although it will not be limited especially if the binder layer which contains tulobuterol in a field can be formed and supported and it has flattery nature with a hide Usually, when the thing of non–translatability is substantially used to tulobuterol and it sticks especially on a hide skin surface, what has the flexibility which can follow a curve and a motion of a hide skin surface in extent which does not produce remarkable sense of incongruity is desirable. Specifically, the monolayer films which consist of metallic foils, such as plastic film, such as a polyethylene system, a polypropylene system,

- a polyester system, a polyvinyl acetate system, ethylene / vinyl acetate copolymer, a polyvinyl chloride system, and a polyurethane system, aluminium foil, and tinfoil, a nonwoven fabric, cloth, paper, etc., or these laminated films can be used. The range of 5–500 micrometers of thickness of such a base material is usually 5–200 micrometers preferably. Moreover, as for these base materials, it is desirable to perform corona discharge treatment, plasma treatment, oxidation treatment, etc. to the field where the laminating of the binder layer is carried out in order to raise adhesion with a binder layer, and anchoring nature.

The pharmaceutical preparation of this invention is obtained as follows, for example. Namely, after dissolving the binder and tulobuterol which use synthetic rubber as a principal component in homogeneity in a good solvent, the pharmaceutical preparation of this invention is manufactured in this binder solution by forming the binder layer of a detachability film in which make a binder layer and a base material recrystallize at lamination and 10–30 degrees C, and homogeneity comes to distribute the tulobuterol fine crystal of the range of 2–20 micrometers of mean diameters after forming a binder layer by on the other hand carrying out spreading desiccation in a field.

Paper, plastic film, etc. are mentioned as a detachability film. As for a detachability film, it is desirable to perform exfoliation processing by spreading of silicone resin, a fluororesin, etc.

The percutaneous absorption mold tulobuterol pharmaceutical preparation of this invention is prescribed for the patient by sticking on the skin. Administration is performed by usually sticking 0.5–2mg [ /sheet ] pharmaceutical preparation once per day.

Example In the following example of an example comparison, the “section”, and a certain \*\* and the “weight section” are meant.

the amount polyisobutylene of example 1 giant molecules (viscosity-average-molecular-weight 990000 --) VISTANEX MML-80, the 28.5 by the Exxon chemistry company section, a low-molecular-weight polyisobutylene (viscosity-average-molecular-weight 60000 and HIMOL 6H --) the 43 by the Nippon Oil chemistry company section, and polybutene (viscosity-average-molecular-weight 1260 --) HV-300, the 8.5 by the Nippon Oil chemistry company section, and the alicycle group system petroleum resin (made in [ Arakawa chemistry company ] 100 degrees-C [ of softening temperatures ] and Al Cong P-100) 20 section were dissolved in the hexane, and the polyisobutylene system binder solution (25% of solid content concentration) was prepared. After adding and mixing and fully stirring tulobuterol so that the tulobuterol content in a binder layer (inside of a plaster body layer) may become 10% in this solution, spreading desiccation was carried out so that the thickness after drying on a detachability film (namely, mold release liner) might be set to 20 micrometers, and the binder layer was formed. Next, after sticking a binder layer on the polyester film side of the polyester film (6 micrometers in thickness) as a base material, and the laminated film of a polyester nonwoven fabric (20g, m-2), the percutaneous absorption mold pharmaceutical preparation of this invention was obtained by carrying out aging (aging) for seven days at 25 degrees C. In the obtained percutaneous absorption mold pharmaceutical preparation, the tulobuterol crystal of about 10 micrometers of mean diameters distributed and existed in homogeneity in the binder layer.

Example 1 of a comparison In the example 1, except making aging into seven days at 5 degrees C, it processed like the example 1 and percutaneous absorption mold pharmaceutical preparation was obtained. In the obtained percutaneous absorption mold pharmaceutical preparation, the tulobuterol crystal of about 1 micrometer of mean diameters distributed and existed in homogeneity in the binder layer.

Example 2 of a comparison In the example 1, except making aging into seven days at 40 degrees C, it processed like the example 1 and percutaneous absorption mold pharmaceutical preparation was obtained. In the obtained percutaneous absorption mold pharmaceutical preparation, the tulobuterol crystal of about 30 micrometers of mean diameters distributed and existed in homogeneity in the binder layer.

Example 2 The styrene-isoprene-styrene block-copolymer (caliph REXX TR1107, shell chemistry company make) 33.3 section, polybutene (HV-300) The 25 sections and the alicycle group system petroleum resin (100 degrees-C [ of softening temperatures ], Al Cong P-100) 41.7 section were dissolved in toluene, and the solution of 25% of solid content concentration was prepared. After adding and mixing and fully stirring tulobuterol so that the tulobuterol content in a binder layer (inside of a plaster body layer) may become 10% in this solution, spreading desiccation was carried out so

- that the thickness after drying on a detachability film (namely, mold release liner) might be set to 20 micrometers, and the binder layer was formed. Next, the polyester film (6 micrometers in thickness) and the polyester nonwoven fabric (20g, m<sup>-2</sup>) as a base material

After sticking a binder layer on the polyester film side of \*\*\*\*\*, the percutaneous absorption mold pharmaceutical preparation of this invention was obtained by riping for seven days at 10 degrees C. In the obtained percutaneous absorption mold pharmaceutical preparation, the tulobuterol crystal of about 5 micrometers of mean diameters distributed and existed in homogeneity in the binder layer.

Example 3 Styrene-butadiene block copolymer (Solpren 411, Asahi Chemical Co., Ltd. make)

The 50 sections and the alicycle group system petroleum resin (105 degrees-C [ of softening temperatures ], S KORETTSU 5300, Exxon chemistry company make) 50 section were dissolved in toluene, and the solution of 25% of solid content concentration was prepared. After adding and mixing and fully stirring tulobuterol so that the tulobuterol content in a binder layer (inside of a plaster body layer) may become 20% in this solution, spreading desiccation was carried out so that the thickness after drying on a detachability film (namely, mold release liner) might be set to 40 micrometers, and the binder layer was formed. Next, polyester film as a base material (12 micrometers in thickness)

After are alike and sticking a binder layer, the percutaneous absorption mold pharmaceutical preparation of this invention was obtained by riping for seven days at 30 degrees C. In the obtained percutaneous absorption mold pharmaceutical preparation, the tulobuterol crystal of about 15 micrometers of mean diameters distributed and existed in homogeneity in the binder layer.

Example 4 The polyisoprene-rubber (KURAPUREN IR-10, Kuraray Co., Ltd. make) 60 section and the hydrogenation rosin derivative resin (97 degrees-C [ of softening temperatures ], Pentalin H, \*\*-ized Hercules make) 40 section were dissolved in toluene, and the solution of 25% of solid content concentration was prepared. After adding and mixing and fully stirring tulobuterol so that the tulobuterol content in a binder layer (inside of a plaster body layer) may become 10% in this solution, spreading desiccation was carried out so that the thickness after drying on a detachability film (namely, mold release liner) might be set to 20 micrometers, and the binder layer was formed. Next, after sticking a binder layer on the polyester film (12 micrometers in thickness) as a base material, the percutaneous absorption mold pharmaceutical preparation of this invention was obtained by riping for seven days at 25 degrees C. In the obtained percutaneous absorption mold pharmaceutical preparation, the tulobuterol crystal of about 10 micrometers of mean diameters distributed and existed in homogeneity in the binder layer. In addition, the amount of deposits of a tulobuterol crystal fixed-izes, and the tulobuterol emission nature from this pharmaceutical preparation is mostly stable with aging for seven days.

Example 5 In the example 1, except making aging into seven days at 30 degrees C, it processed like the example 1 and percutaneous absorption mold pharmaceutical preparation was obtained. In the obtained percutaneous absorption mold pharmaceutical preparation, the tulobuterol crystal of about 20 micrometers of mean diameters distributed and existed in homogeneity in the binder layer.

The example 1 (test method) of an experiment

The 2nd law of a dissolution test in General Test Procedures of a Japanese pharmacopoeia examined drugs emission nature out of pharmaceutical preparation using the percutaneous absorption mold pharmaceutical preparation obtained in the example and the example of a comparison. The operating condition is as follows.

Elution test machine : (Toyama industrial , Inc. NTR-VS6)

Sample size: 10cm<sup>2</sup> Distilled water : 32 degrees C, 500ml Paddle rotational frequency : 50r.p.m.

Spectrometry : 211nm (Shimadzu UV-160A)

(Test result)

A test result is shown in drawing 1 . When the pharmaceutical preparation (example 2 of a comparison) whose particle size of tulobuterol exceeds less than 2-micrometer pharmaceutical preparation (example 1 of a comparison) and 20 micrometers was shown and actually stuck emission nature high from the first stage, we were anxious about the side-effect manifestation by rapid blood-drug-concentration rise.

The example 2 (test method) of an experiment

It applied back [ rabbit ] which carried out depilating of the percutaneous absorption mold



- pharmaceutical preparation obtained in the example 1 and the example 1 of a comparison, and change
- of the blood drug concentration of the tulobuterol after application with time was considered. The
- detail of a test method is as follows.

Sample size: 50cm<sup>2</sup> Pasting part : Rabbit regions of back which carried out depilating Pasting time amount : 24 hours Blood-drug-concentration measuring method: Gas chromatography (a model name, HP-5890)

(Test result)

A test result is shown in drawing 2 .

As for the pharmaceutical preparation (example 1 of a comparison) in which high emission nature was shown from the first stage in the example 1 of an experiment, good blood-drug-concentration transition in which the pharmaceutical preparation (example 1) of this invention has durability was shown to the rapid rise of blood drug concentration having been seen in early stages also in rabbit blood drug concentration.

Effect of the invention In the pharmaceutical preparation of this invention, since percutaneous absorption of the tulobuterol of the shape of a fine crystal by recrystallization is remelted and carried out to a sequential attachment agent layer and it goes as percutaneous absorption of the dissolution tulobuterol in an attachment agent layer is carried out, it decreases and goes, it excels in the durability of the drug effect of tulobuterol. Therefore, the count of pasting of pharmaceutical preparation decreases, and a skin stimulus decreases.

In the manufacturing method of this invention, the above-mentioned pharmaceutical preparation is manufactured efficiently.

---

[Translation done.]

\* NOTICES \*

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

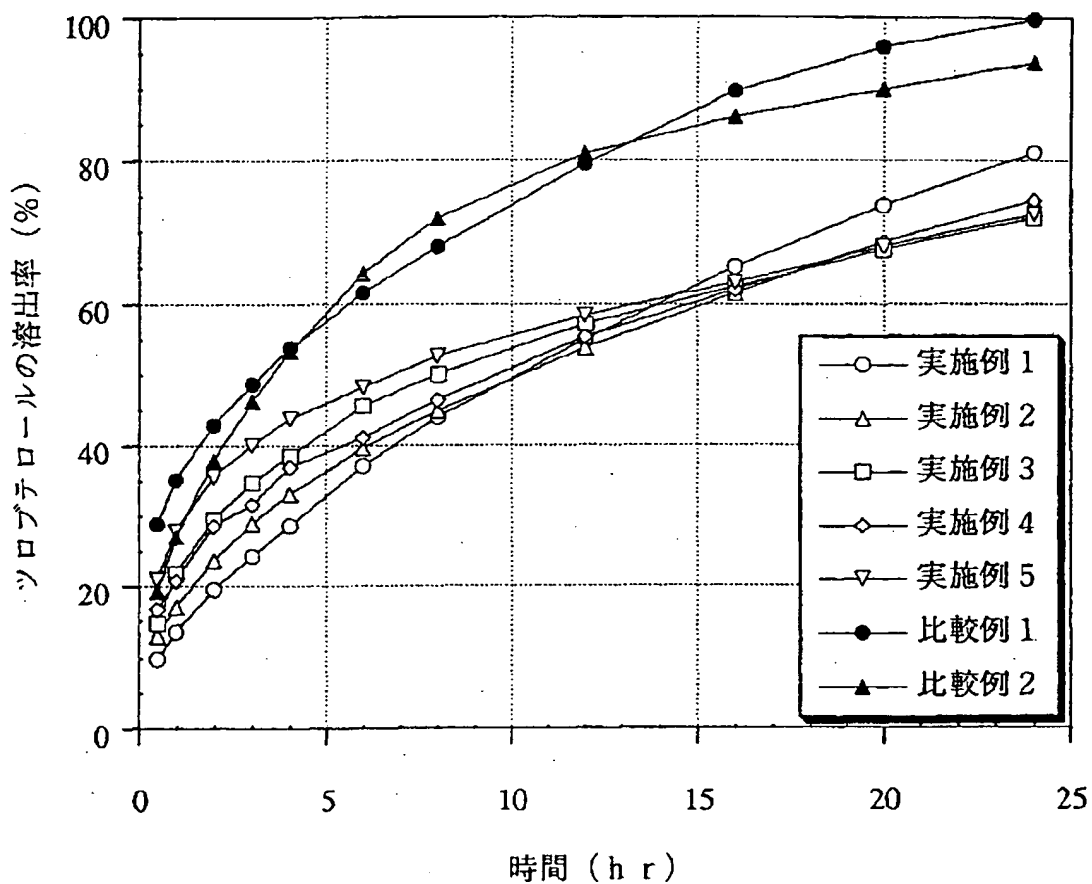
2.\*\*\* shows the word which can not be translated.

3.In the drawings, any words are not translated.

DRAWINGS

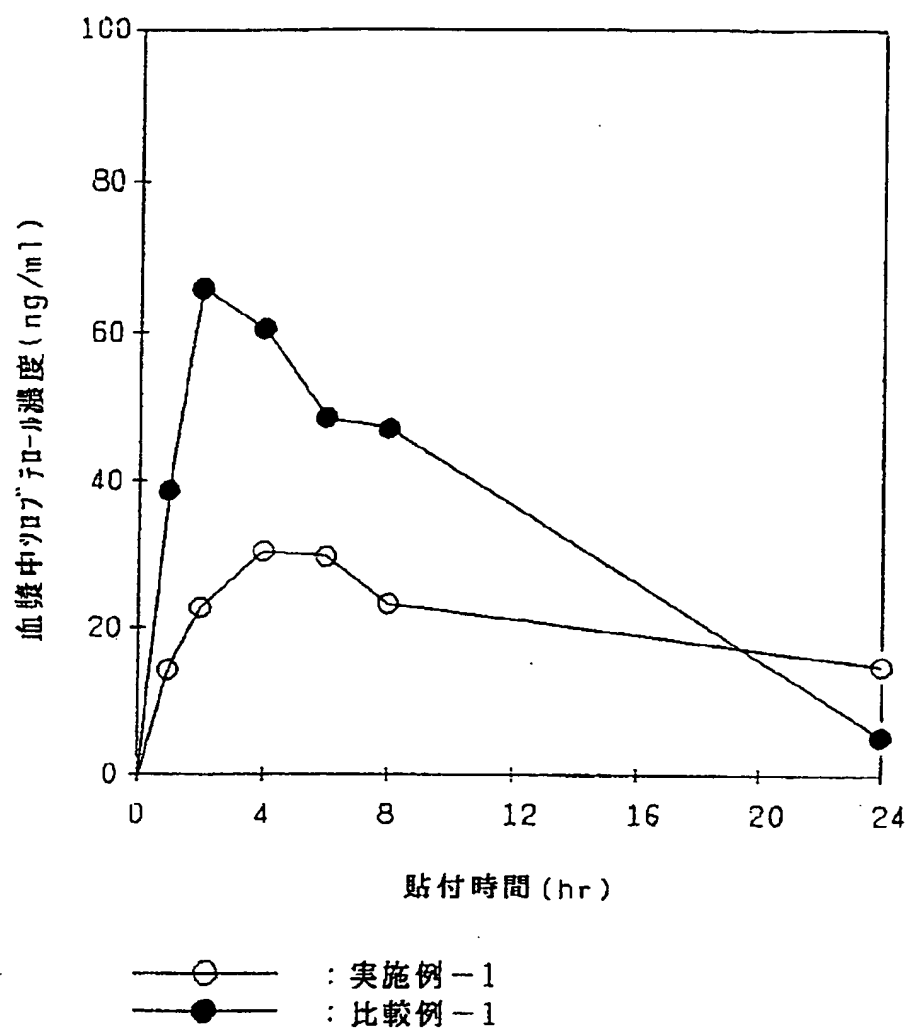
[Drawing 1]

図 1



[Drawing 2]

図 2



[Translation done.]

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record.**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**